

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2001242082
PUBLICATION DATE : 07-09-01

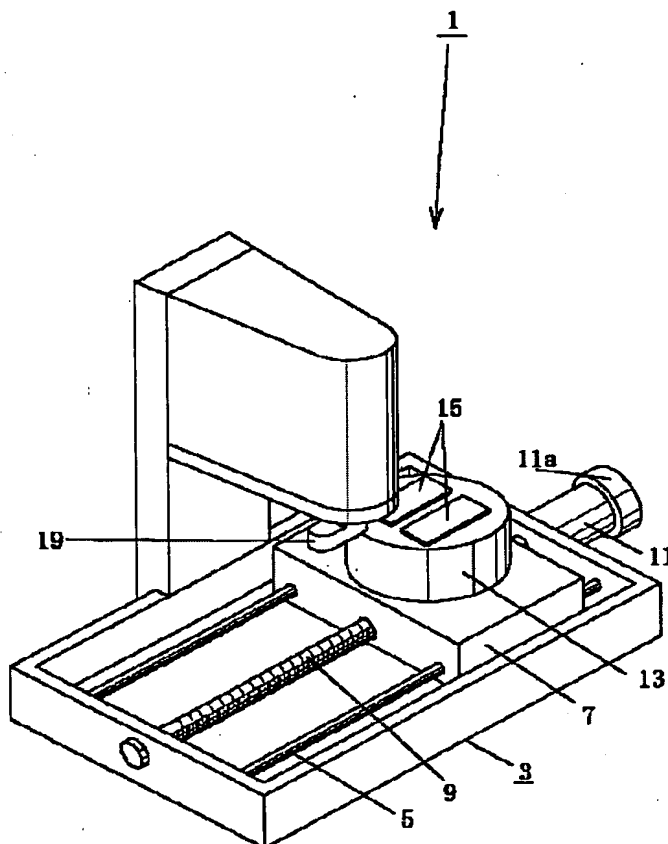
APPLICATION DATE : 29-02-00
APPLICATION NUMBER : 2000053110

APPLICANT : NIPPON LASER & ELECTRONICS LAB;

INVENTOR : TAJIMA HARUO;

INT.CL. : G01N 21/64 C12M 1/00 G02B 26/10 //
C12N 15/09 C12Q 1/68

TITLE : BIOLOGICAL SAMPLE OPTICAL
SCANNING DEVICE



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a biological sample optical scanning device greatly shortening an optical scanning time on a sample chip for efficient analysis and having excellent fluorescence detection sensitiveness of fluorescent material used for labeling the biological sample.

SOLUTION: A sample chip 15 carrying multiple biological samples is optically scanned by means of the biological sample optical scanning device 1 for identifying a biological sample labeled with the fluorescent material. A sample base 13 is reciprocated. Above the sample base, light transmitted from a light source and passed through a hollow part in an electric motor is led out in the radial direction and in the vertical direction by means of a pair of reflecting mirrors opposed mutually at an angle of 45° so as to be radiated onto the sample chip on the sample base. Fluorescence from the fluorescent material excited by the light radiated from an objective lens is received by means of a light receiving member via the hollow part of a rotor to output an electric signal.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-242082
(P2001-242082A)

(43) 公開日 平成13年9月7日 (2001.9.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
G 0 1 N 21/64		G 0 1 N 21/64	F 2 G 0 4 3
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A 2 H 0 4 5
G 0 2 B 26/10		G 0 2 B 26/10	G 4 B 0 2 4
// C 1 2 N 15/09		C 1 2 Q 1/68	A 4 B 0 2 9
C 1 2 Q 1/68		C 1 2 N 15/00	A 4 B 0 6 3
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 5 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-53110(P2000-53110)

(22) 出願日 平成12年2月29日 (2000.2.29)

(71) 出願人 000230467

日本レーザ電子株式会社
名古屋市熱田区三本松町20番9号

(72) 発明者 田島 晴雄

名古屋市熱田区三本松町20番9号 日本レ
ーザ電子株式会社内

(74) 代理人 100081466

弁理士 伊藤 研一

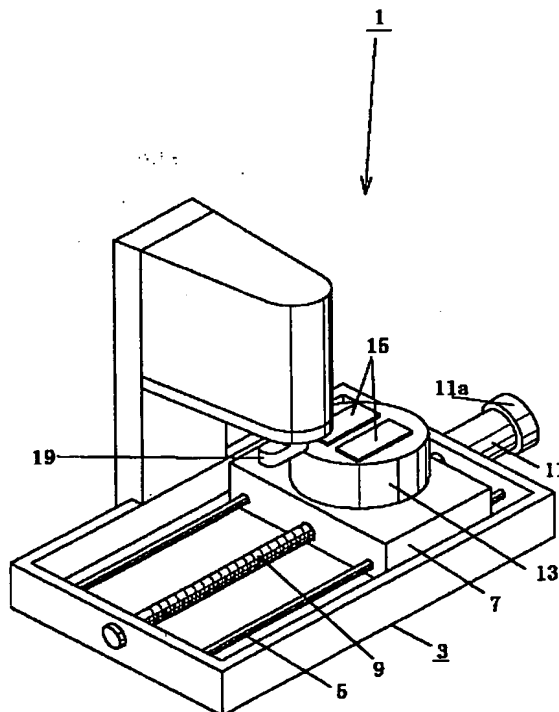
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体試料光学的走査装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 試料チップに対する光の走査時間を著しく短縮して解析作業を効率的に行うことができる生体試料光学的走査装置を提供する。生体試料に標識された蛍光物質からの蛍光の検出感度に優れた生体試料光学的走査装置を提供する。

【解決手段】 生体試料光学的走査装置1により多数の生体試料が配列された試料チップ15に対して光を走査して蛍光物質が標識された生体試料を特定する。試料台13を往復移動する。試料台の上方に電動モータの中空部を通過する光源からの光を45度の角度をおいて相対する一対の反射鏡により半径方向及び上下方向へ導出して試料台の試料チップ上に照射する。対物レンズから照射された光により励起された蛍光物質からの蛍光をロータの中空部を介して受光部材により受光し、電気信号を出力する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】多数の生体試料が配列された試料チップに対して光を走査して蛍光物質が標識された生体試料を特定する生体試料光学的走査装置において、本体フレーム上を往復移動可能に支持され、試料チップが取り付けられる試料台と、該試料台を数値制御可能に移動する移動部材と、試料台の平面に対して鉛直軸線を有し、内部に軸線方向へ延出する中空部を有したロータが回転駆動可能に軸支された電動モータと、試料台側に位置するロータに取り付けられ、ロータ軸線と直交する半径方向へ延出する空隙部内に45度の角度をおいて相対する一対の反射鏡が設けられたアーム部材と、該アーム部材の先端部側に位置する一方の反射鏡の光軸上に設けられ、対物面が試料台の平面に近接して相対する対物レンズと、ロータの軸線に沿い、かつ一対の反射鏡及び対物レンズを介して試料台上に所定ビーム径の光を照射する光源と、対物レンズから照射された光により励起された蛍光物質の蛍光を対物レンズ、一対の反射鏡及びロータの中空部を介して受光して電気信号を出力する受光部材とからなり、直線移動する試料台状の試料チップに対して光を円弧状に走査して蛍光物質が付着された生体試料を検出可能にした生体試料光学的走査装置。

【請求項2】請求項1において、光源及び受光部材はロータの軸線に対して直交する関係で配置されると共に光源からの光軸及び受光部材に対する光軸の交点に半透鏡を設けた生体試料光学的走査装置。

【請求項3】請求項1において、光源は蛍光物質を励起させる波長のレーザ光出力装置からなる生体試料光学的走査装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、マイクロチップやDNAチップに蛍光標識された生体試料を検出する生体試料光学的走査装置に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】例えば細胞や組織における遺伝子発現状態（遺伝子発現量、遺伝子欠損等の変異）を解析する際に、例えば1cm²のガラス基板上に数千個から数万個のDNAプローブ、RNAプローブ（以下、DNAプローブとする。）が予め所定密度でドット配列されたマイクロチップやDNAチップ（以下、これらをマイクロチップとする。）を使用している。

【0003】このマイクロチップを使用した遺伝子発現の解析方法としては、予め所定の細胞や組織から調整されたDNAプローブがドット配列されたマイクロチップに対して解析しようとする細胞や組織から調整され、蛍光物質が標識された解析用DNAを掛け合わせる（Hybridize）と、DNA自体が対の関係からなるため、DNAプローブと解析用DNAが同一の場合には互いに結合し合い、反対に異なる場合には非結合になる。

【0004】この状態でマイクロチップ上で非結合状態にある解析用DNAを緩衝液等により洗い流した後、該マイクロチップ上にレーザ光等の光を照射してDNAプローブと結合した解析用DNAに標識された蛍光物質からの蛍光を検出することにより解析用DNAの種類や配列パターンを検出してDNA解析を行っている。

【0005】従来、このマイクロチップにレーザ光等の光を走査するには、マイクロチップ自体をX軸及びY軸の二次元方向へ移動させることによりレーザ光等を走査しているが、この方式では光の走査に時間がかかる問題を有していた。特に、解析用DNAの種類や配列パターンを検出するには解析用DNAに一致すると予想されるDNAプローブがドット配列された多数のマイクロチップを使用する必要があるため、この検出作業に多大な時間がかかって解析作業効率が極めて悪かった。

【0006】又、他の走査装置としては、一次元方向へ移動制御される試料台の上方に、該試料台にセットされるマイクロチップにほぼ一致する大きさの光学レンズを配置し、光源から出力されるレーザ光を回転鏡により各DNAプローブにて集光するように走査させてマイクロチップの各DNAプローブに結合した解析用DNAに標識された蛍光物質からの蛍光を受光部材により受光して検出する構造の走査機構も知られているが、マイクロチップの移動方向と直交する方向の全体にわたって光を走査する必要からマイクロチップと光学レンズとの間隔を大きくする必要があるため、光学レンズに対して蛍光物質からの蛍光を効率的に入射させることができず、検出感度が悪かった。

【0007】本発明は、上記した従来の欠点を解決するために発明されたものであり、その課題とする処は、試料チップに対する光の走査時間を著しく短縮して解析作業を効率的に行うことができる生体試料光学的走査装置を提供することにある。

【0008】又、本発明の他の課題は、生体試料に標識された蛍光物質からの蛍光の検出感度に優れた生体試料光学的走査装置を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、多数の生体試料が配列された試料チップに対して光を走査して蛍光物質が標識された生体試料を特定する生体試料光学的走査装置において、本体フレーム上を往復移動可能に支持され、試料チップが取り付けられる試料台と、該試料台を数値制御可能に移動する移動部材と、試料台の平面に対して鉛直軸線を有し、内部に軸線方向へ延出する中空部を有したロータが回転駆動可能に軸支された電動モータと、試料台側に位置するロータに取り付けられ、ロータ軸線と直交する半径方向へ延出する空隙部内に45度の角度をおいて相対する一対の反射鏡が設けられたアーム部材と、該アーム部材の先端部側に位置する一方の反射鏡の光軸上に設けられ、対物面が試料台の平面に近接し

て相対する対物レンズと、ロータの軸線に沿い、かつ一对の反射鏡及び対物レンズを介して試料台上に所定光束径の光を照射する光源と、対物レンズから照射された光により励起された蛍光物質の蛍光を対物レンズ、一对の反射鏡及びロータの中空部を介して受光して電気信号を出力する受光部材とからなり、直線移動する試料台状の試料チップに対して光を円弧状に走査して蛍光物質が付着された生体試料を検出可能にしたことを特徴とする。

【0010】

【発明の実施形態】以下、本発明の実施形態を図に従って説明する。図1は生体試料光学的走査装置の全体斜視図、図2は生体試料光学的走査装置の説明図である。

【0011】生体試料光学的走査装置1の本体フレーム3には図示する左右方向に軸線を有したガイド軸5が横架され、該本体フレーム3には可動テーブル7が軸線方向へ往復移動可能に支持されている。そして可動テーブル7には本体フレーム3に回転可能に支持された送りねじ9が噛み合わされ、該送りねじ9に連結されたサーボモータ、パルスモータ等の数値制御可能な第1電動モータ11の駆動に伴って可動テーブル7を所定の速度で移動させる。

【0012】尚、第1電動モータ11にはロータリーエンコーダ等の回転角検出器11aが取り付けられ、第1電動モータ11の回転駆動に伴って回転角検出器11aから出力される電気信号により可動テーブル7の移動位置を検出する。

【0013】可動テーブル7の上面には試料台13が取り付けられ、該試料台13の上面には光学走査されるマイクロチップ、DNAチップ等の試料チップ15が着脱可能に固定される。試料チップ15としては、上記したように細胞や組織から調整されるDNAプローブ（RNAプローブ）が上記した所定間隔毎にドットマトリクス状に固定されると共に夫々のDNAプローブに対し、解析しようとする細胞等から調整され、蛍光物質が標識された解析用DNA（解析用RNA）が掛け合わされている。図4においてDNAプローブを符号○、解析用DNAが掛け合わされたDNAプローブを符号◎で示す。

【0014】試料台13の上方に応じた本体フレーム3にはサーボモータ、パルスモータ等の数値制御可能で、ロータ17aの中心部に軸線方向へ延出する中空部17bを有した第2電動モータ17が取り付けられている。該第2電動モータ17のロータ17aはステータ17cが取り付けられたモータハウジング17dに回転可能に軸支され、該モータハウジング17dの中心部から突出したロータ17aの軸端部には半径方向へ延出するミラーハウジング19が固定される。

【0015】尚、第2電動モータ17には第1電動モータ11と同様にロータリーエンコーダ等の回転角検出器17eが取り付けられ、ロータ17aの回転に伴って回

転角検出信号を出力する。

【0016】ミラーハウジング19は回転直径が少なくとも試料台13の移動方向と直交する幅方向の全体を覆う長さからなり、内部にはロータ17aの中空部17bと連通し、半径方向へ延びる中空部19aが形成され、該中空部19aの中心側及び放射方向端部側には第1及び第2ミラー21a・21bが45度の角度で相対して取り付けられている。そして第2ミラー21bの反射光軸に応じたミラーハウジング19は対物レンズ23の対物面が試料台13に近接して取り付けられている。

【0017】ロータ17aの中心軸線上方に応じた本体フレーム3には半透鏡27が45度の角度で傾斜配置されている。そしてロータ17aの中心軸線と直交する方向へ延出する半透鏡27の光軸上の本体フレーム3には光照射装置29が、又ロータ17aの軸線と一致する半透鏡27の光軸上の本体フレーム3には受光装置31が夫々取り付けられている。

【0018】光照射装置29はDNAプローブに結合した解析用DNAに標識された蛍光物質が発する蛍光波長に一致する波長のレーザ光を照射するレーザ光出力装置と、該レーザ光を半透鏡27の光軸中心にて所要の光束径にて集光する光学レンズ（何れも図示せず）とから構成される。

【0019】又、受光装置31は半透鏡27を透過して入射される蛍光により電気信号を出力するフォトダイオードやCCD等の受光部材（図示せず）と、受光部材31aに対して蛍光波長の光のみを通過させる光学フィルター31a等から構成される。

【0020】次に、上記生体試料光学的走査装置1の作用を説明する。図3は試料チップに対するレーザ光の走査軌跡を示す説明図、図4は検出パターン例を示す説明図である。

【0021】試料台13上に試料チップ15をセットした状態で、第1電動モータ11を回転駆動して可動テーブル7を図3に示す実線矢印方向へ移動させると共に第2電動モータ17を回転駆動してミラーハウジング19を所定の方向へ所定の回転数で回転させる。

【0022】この状態にて光照射装置29から所定波長のレーザ光が出力されると、該レーザ光は半透鏡27によりロータ17aの軸線と一致する下方へ反射されてロータ17aの中空部17bを通過した後、第1ミラー21aによりロータ17aの軸線と直交する半径方向へ反射し、次に第2ミラー21bによりロータ17aの軸線と一致する下方へ反射した後、対物レンズ23を透過して試料チップ15上に所定のスポット径で集光される。

【0023】試料チップ15上面に対してレーザ光は図3に示すように円弧軌跡にて照射される。そして試料チップ15上にドット配列されたDNAプローブの内、解析用DNAが結合されたDNAプローブにレーザ光が照射されると、該解析用DNAに標識された蛍光物質はレ

ーザ光に励起された蛍光を発し、該蛍光は上記と逆光路を通して半透鏡27を透過して受光装置31に受光される。これにより受光装置31の受光部材31aは受光した蛍光により電気信号を出力してコンピュータのバッファメモリに記憶される。

【0024】このバッファメモリに記憶される蛍光の電気信号は回転角検出器11aから出力される試料台13の位置データ及び第2電動モータ17の回転角検出器17eから出力される回転角データと共に円弧データとして記憶される。

【0025】そしてコンピュータはバッファメモリに記憶された円弧データとしての検出データを、予めプログラムされた円座標データに基づいて直交座標データに交換し、図4に示すように試料チップ15における解析用DNAの配列パターンデータを作成する。

【0026】試料チップ15の走査時間はコンピュータのA/D変換処理速度、蛍光色の検出点数、試料チップ15の回転半径、試料チップ15の一次元移動量、第2電動モータ17の回転数等により決定される。

【0027】本実施形態は、従来の二軸移動走査方式に比べて走査時間を大幅に短縮でき、試料チップ15の検出作業を効率的に行うことができる。また、試料チップ

15に近接する対物レンズ23を介して試料チップ15上に光を走査するため、試料チップ15からの蛍光を効率的に対物レンズ23に入射させて蛍光を高感度にて検出することができる。

【0028】

【発明の効果】本発明は、試料チップに対する光の走査時間を著しく短縮して解析作業を効率的に行うことができる。又、生体試料に標識された蛍光物質からの蛍光の検出感度に検出することができ、生体試料の検出精度を高くすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】生体試料光学的走査装置の全体斜視図である。

【図2】生体試料光学的走査装置の説明図である。

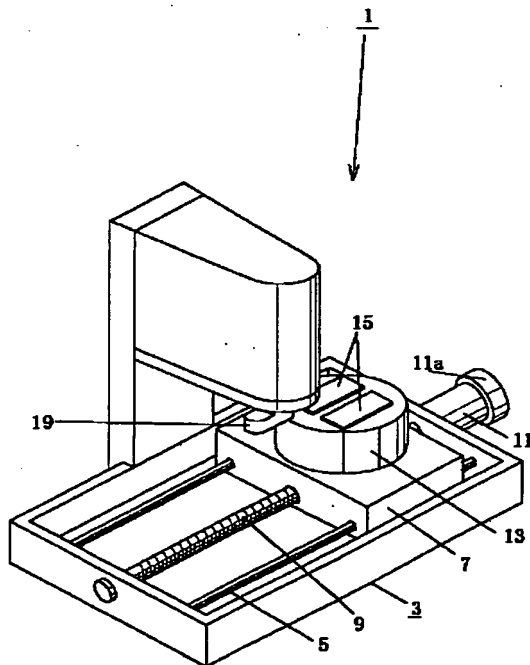
【図3】試料チップに対するレーザ光の走査軌跡を示す説明図である。

【図4】検出パターン例を示す説明図である。

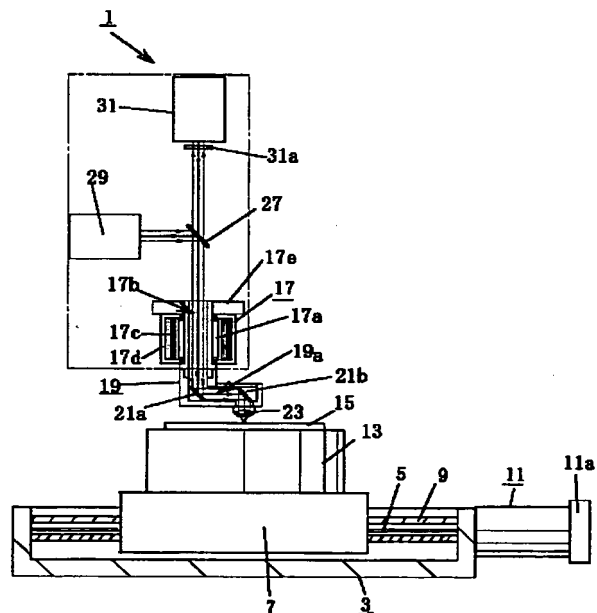
【符号の説明】

1-生体試料光学的走査装置、3-本体フレーム、11-第1電動モータ、13-試料台、15-試料チップ、17-第2電動モータ、17a-ロータ、17b-中空部、17c-対物レンズ、17d-対物レンズ、17e-対物レンズ、19-照射装置、21a-半透鏡、21b-半透鏡、23-対物レンズ、29-照射装置、31-受光装置

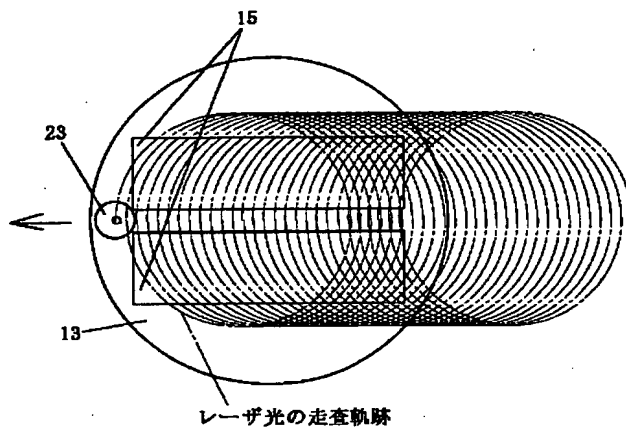
【図1】



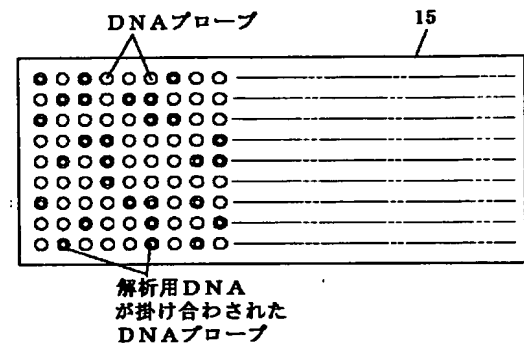
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA03 DA02 EA01
 FA01 GA02 GA04 GB01 GB03
 GB19 HA01 HA02 HA09 KA09
 LA01 LA03 NA06 NA13
 2H045 AG06 BA14
 4B024 AA19 CA01 CA09 CA11 HA13
 HA14
 4B029 AA07 BB15 BB20 CC03 CC08
 FA12 FA15
 4B063 QA01 QA13 QA17 QA18 QA19
 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR38
 QR56 QR84 QS33 QS34 QS35
 QS36 QS39 QX02

THIS PAGE BLANK (USPTO)